

PATENT APPLICATION
IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of

Docket No: Q85834

Yasuhide NAKAYAMA, et al.

Appln. No.: 10/525,016

Group Art Unit: Not Yet Assigned

Confirmation No.: 5028

Examiner: Not Yet Assigned

Filed: February 17, 2005

For: STENT AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENTS

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Submitted herewith are certified copies of the priority documents on which claims to priority was made under 35 U.S.C. § 119. The Examiner is respectfully requested to acknowledge receipt of said priority documents.

Respectfully submitted,



Robert M. Masters
Registration No. 35,603

SUGHRUE MION, PLLC
Telephone: (202) 293-7060
Facsimile: (202) 293-7860

WASHINGTON OFFICE

23373

CUSTOMER NUMBER

Enclosures: Japan 2002-243871
Japan 2003-109167
Japan 2003-109168
Japan 2003-109169
Japan 2003-169510
Japan 2003-201201
Japan 2003-201836
Japan 2003-286901

Date: July 25, 2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 8 月 2 3 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 2 4 3 8 7 1
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 2 - 2 4 3 8 7 1]

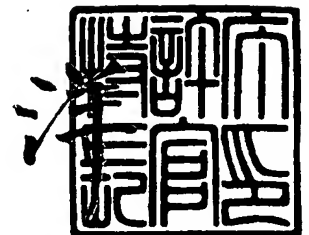
出 願 人 国立循環器病センター総長
Applicant(s): 株式会社ブリヂストン

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

2 0 0 5 年 1 月 2 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 P-10680

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府豊中市緑丘 3 - 1 1 - 1 5 - 3 1 0

 【氏名】 中山 泰秀

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府寝屋川市国松町 2 7 - 8

 【氏名】 西 正吾

【特許出願人】

 【識別番号】 591108880

 【氏名又は名称】 国立循環器病センター総長

【特許出願人】

 【識別番号】 000005278

 【氏名又は名称】 株式会社ブリヂストン

【代理人】

 【識別番号】 100086911

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 重野 剛

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 004787

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ステント

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔が穿孔された柔軟なポリマーフィルムとを有するステント。

【請求項 2】 前記ステント本体はメッシュ状金属部材よりなることを特徴とする請求項 1 のステント。

【請求項 3】 該微細孔が略均一な間隔をおいて配置されている請求項 1 又は 2 のステント。

【請求項 4】 前記微細孔は、 $50 \sim 500 \mu\text{m}$ の間隔で設けられ、且つ $5 \sim 500 \mu\text{m}$ の直径を有することを特徴とする請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 のステント。

【請求項 5】 前記柔軟性ポリマーフィルムはセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムであることを特徴とする請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 のステント。

【請求項 6】 前記セグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは $10 \sim 100 \mu\text{m}$ の厚さを有することを特徴とする請求項 5 のステント。

【請求項 7】 前記セグメント化ポリウレタンポリマーフィルムが生体内分解性ポリマーによって被覆されていることを特徴とする請求項 5 又は 6 のステント。

【請求項 8】 前記生体内分解性ポリマーが薬物を含有することを特徴とする請求項 7 のステント。

【請求項 9】 前記薬物がヘパリン、ヒルジン、アルガトロバンから選ばれたものであることを特徴とする請求項 8 に記載するステント。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は近年外科手術、特に冠動脈手術に用いられるステント（管腔内移植片）に関する。詳細には、ステント本体を柔軟性を有するポリマーフィルムでカバ

ーしたステントに関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

従来虚血性心疾患の治療は経皮経管的冠動脈形成術（P T C A）、つまりバルーンカテーテルを血管内の管腔を通し例えば狭窄部位に運び、その後バルーンを生理食塩水のような液体により拡張させて治療する方法が一般的であった。しかしこの方法では、急性期の冠閉塞やP T C A施行部位の再度の狭窄（いわゆる再狭窄）が生じる確立が高かった。これらの問題を解決するために、ステントと呼ばれる管腔内移植片が開発され最近急激に実用化され普及している。最近のデータによるとバルーンカテーテルによる手術の75%近くはすでにステントを使用した手術に置き変わってきていることを示している。

【0 0 0 3】

ステント本体は血管等の管腔内を通して運ばれ管腔の治療部位でその直径を拡張することにより、内側からの作用によって支持する管腔内移植片である。現在は主に上述した冠動脈手術に多く使われているためにここでは冠動脈手術を主体に説明するものの、ステントはたん管、尿管、卵管、大動脈瘤、末梢動脈、腎動脈、頸動脈、脳血管等人体の他の管腔部位にも用いることができる。特に本発明を理解するためには、ステントの利用分野が益々広がることと、将来ステントは多くの手術で用いられること、脳外科の分野での利用にともない極細ステントの重要性が高まることが予想される。

【0 0 0 4】

ステントを用いた手術の普及によって再狭窄は飛躍的に防止することができるようになった。しかしながら一方、金属製ステント本体は体内において異物であることから、ステント本体挿入後数週間内に血栓症が発症する。つまり金属ステント自体が血栓性を有することから血液に晒されるとアルブミンやフィブリノーゲンなどの血漿蛋白と接触し血小板の粘着から凝集が起きる。また金属製ステント本体を留置することにより血管内皮の肥厚を促しこれも再狭窄のひとつの原因になっているという指摘もある。特開平11-299901号には、金属製ステント本体の外周面を、微細孔を融した柔軟なポリマーフィルムで被覆することが

記載されている。

【0 0 0 5】

【発明が解決しようとする課題】

生体組織中、血管などの内表面、つまり血液と接触する部分は内皮細胞と呼ばれる細胞層に覆われている。この内皮細胞はその表面が糖で覆われることと、内皮細胞自体がプロスタグランジンのような血小板の活性化を抑える物質を分泌するために、生体組織では血栓などが起きにくい。上記特開平 1 1 - 2 9 9 9 0 1 号のステントは、ポリマーフィルムで金属製ステント本体の外周面を被覆することにより、適度な細胞の内皮化を促進し血栓性を低下させる。

【0 0 0 6】

本発明は、血栓発生性が更に低下されたステントを提供することを目的とする。

【0 0 0 7】

【課題を解決するための手段】

本発明のステントは、拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔が穿孔された柔軟なポリマーフィルムとを有するものである。

【0 0 0 8】

かかる本発明のステントは、ステント本体の外周面だけでなく内周面も柔軟なポリマーフィルムで被覆されており、血栓の発生を十分に抑制することができる。

【0 0 0 9】

【発明の実施の形態】

以下、図面を参照して実施の形態について説明する。

【0 0 1 0】

本発明のステントを構成するステント本体は、長さが 2 ～ 4 0 mm 程度であり、直径が長さの 1 / 1 0 ～ 1 / 2 程度の管状である。このステント本体は、柔軟に拡張しうるように、メッシュ状であることが好ましく、特に図 1 の如く斜交格子状であり且つ格子の延在方向が螺旋方向となるものが好ましい。

【0011】

このステント本体は好ましくは生体適合性のある金属製とされる。この生体適合性のある金属としては、ステンレス、チタン、タンタル、アルミニウム、タングステン、ニッケル・チタン合金等が例示される。

【0012】

柔軟性ポリマーフィルムとして用いる材料としては、柔軟性の高い高分子エラストマーが好適であり、例えばポリスチレン系、ポリオレフィン系、ポリエステル系、ポリアミド系、シリコーン系、ウレタン系、フッ素樹脂系、天然ゴム系などの各種エラストマー及びそれらの共重合体またはそれらのポリマーアロイを用いる事ができる。それらの中でも特に、柔軟性が高く強度も強い、セグメント化ポリウレタンが最適である。

【0013】

セグメント化ポリウレタンポリマーは、ソフトセグメントとして柔軟なポリエーテル部分と、ハードセグメントとして芳香環とウレア結合とが豊富な部分とを有し、このソフトセグメントとハードセグメントが相分離して微細構造を作っているものである。このセグメント化ポリウレタンポリマーのフィルムは、抗血栓性に優れている。また、強度、伸度等の特性に優れており、ステントが拡張される際にも破断することなく十分伸長できる。

【0014】

このセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは10～100 μm 特に20～50 μm の厚さを有することが好ましい。

【0015】

このポリマーフィルムは、一端が封じられた筒形のカバーストリップとして製造されることが好ましい。このカバーストリップは、例えば、カバーストリップ用マンドリルをポリマー溶液に浸漬した後、引き上げて乾燥し、該マンドリルを抜き去ることにより製造される。このポリマー溶液としては、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の有機溶剤からなるセグメント化ポリウレタンポリマー溶液を用いることができる。

【0016】

このポリマーフィルムには複数の微細孔が設けられている。この微細孔は、ランダムに配置されてもよいが、好ましくは、略均一の間隔で微細孔が穿孔される。略均一の間隔で微細孔が穿孔されるというのは、間隔が同一であるという意味ではなく、微細孔の間隔が制御された方法でほぼ一定の間隔に配置されているという意味である。従って、略均一の間隔には一見するとランダムに配置されているように見える斜め状、円状、楕円状の配置なども含まれる。微細孔というのは内皮細胞が出入りできる大きさであればどのような大きさや形状でもよい。好ましくは、直径が $5 \sim 500 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $20 \sim 100 \mu\text{m}$ の円形である。楕円形、正方形、長方形などの他の形状も含まれることは言うまでもない。これらは拡張される前の状態でのことであり、ステント本体が拡張されて管腔内に留置される時点では円形は長楕円形に変形し、直径もそれにしたがって変化する。

【0017】

この微細孔の配置密度が高すぎるとポリマーフィルムの強度が低下すると共に、内膜組織の侵入が進みすぎ、密度が低すぎると内皮細胞のステント内側への増殖が十分に生じない。従って、微細孔は、 $50 \sim 500 \mu\text{m}$ 、好ましくは、 $100 \sim 300 \mu\text{m}$ の間隔で複数の直線上に配置される。これらの複数の直線は、ステントの軸線方向に所定の一定の角度間隔で配置された例えば $10 \sim 50$ 本の直線からなる。

【0018】

この微細孔は、ポリマーフィルムをステント本体の内外両周面に被着させた後、レーザー等により穿孔して設けてもよく、予めポリマーフィルムに設けておいてもよい。ポリマーフィルムに予め微細孔を設けておくには、カバーストリップを作成した後に、レーザーで略均一の間隔に微細孔を穿孔してもよい。また、例えば、カバーストリップ用マンドリルの表面にあらかじめ微細な突起を設けておき、マンドリルを抜き去ることにより、微細孔を形成してもよい。

【0019】

前記セグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは、生体内分解性ポリマーによってコーティングされてもよい。このような生体吸収性ポリマーとしては、ゼ

ラチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、カプロラクトン、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリギオキサノン、キチンなどが例示される。

【0020】

また、この生体内分解性ポリマーに抗血小板剤、抗血栓剤、増殖促進剤、増殖阻止剤、免疫抑制剤などの治療薬を含有させてもよい。この治療薬は、生体内分解性ポリマーの分解に伴って体内に放出され、血栓の生成を抑制したり、内皮細胞の増殖を促進して早期に内皮化を得るのに有効である。

【0021】

この治療薬としては、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェブローアルグクロロメチルケトン、デイピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-CoAリダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテイナーゼ抑制剤、トリマゾールピリデイミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子(VEGF)、ラパマイシン、FK506等の薬物が挙げられる。

【0022】

なお、カバーストリップ用マンドリルをポリマー溶液に浸漬して引き上げた後に、生体吸収性ポリマー溶液に浸漬することにより、生体吸収性ポリマー層のコーティングを施すことができる。ポリマー溶液に浸漬して引き上げた後に紫外線などによって重合を促進し、コーティング層を形成することもできる。また、上記生体吸収性ポリマー溶液中に治療薬を配合すると、治療薬を含有したコーティングが形成される。この生体吸収性ポリマーの種類、分子量、コーティングの厚さなどを調整することによって、治療薬が体内に放出される時期や期間を設定できる。

【0023】

セグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは、人体内の細かな血管内での移

動をスムーズにするために、外表面を潤滑性ポリマーによってコーティングされてもよい。そのような潤滑性ポリマーとして、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドンなどがあげられる。

【0024】

ポリマーフィルムで被覆されたステントを製造するには、マンドリルをポリウレタン溶液へ浸漬してポリウレタンを円筒形にコーティングし、この上に少し拡張した金属ステント本体を強く重ね、さらにポリウレタン溶液へ浸漬させて被膜化させることで両面コートし、次いで、レーザー加工した後、両端のフィルムを切り離し、エタノールへ浸漬してステントを抜き出せばよい。また、一端が封じられた筒状のカバーストリップを製造し、これをステント本体の外周面及び内周面に被着させてもよい。

【0025】

このカバーストリップをステント本体の外周面に被着させるには、該カバーストリップ内に気体を送り該カバーストリップが十分に開いた状態でステントを該カバーストリップ内に挿入し、気体の送風を止めることにより該カバーストリップを収縮させてステントの外周面に密着させればよい。ステント本体の内周面にカバーストリップを被着させるには、カバーストリップをステント本体内に挿入し、次いでカバーストリップ内に気体を供給して拡張させ、ステント本体の内周面に密着させればよい。ステント本体からはみ出した余分のカバーストリップは、切除するのが好ましい。

【0026】

【実施例】

実施例 1

ステント本体として、図 1 に示す直径 4 mm、長さ 20 mm、厚さ 0.2 mm のメッシュ状のステント本体 10 を採用した。

【0027】

図 2 は、拡張した後の金属製ステント本体 10' の側面図である。この金属製ステント本体 10' は、直径 8 mm、長さ 20 mm、厚さ 0.2 mm である。

【0028】

この金属ステント本体10の内周面及び外周面にセグメント化ポリウレタンポリマーフィルム19を被着させてなるステントを製造した。具体的には、マンドリルをポリウレタン溶液へ浸漬してポリウレタンを円筒形にコーティングし、この上に少し拡張した金属ステント本体を強く重ね、さらにポリウレタン溶液へ浸漬させて被膜化させることで両面コートし、さらにレーザー加工した後、両端のフィルムを切り離し、エタノールへ浸漬してステントをマンドリルから抜き出した。

【0029】

ポリウレタン溶液は、テトラヒドロフランとジオキサンの混合溶液にCapdiomat (商標) SPU:セグメント化ポリウレタン (Kontoron Cardiovascular Inc. 製) の10重量%溶液である。

【0030】

このポリウレタンポリマーフィルムにエキシマレーザーにより直径100 μ mの穴を200 μ mの間隔で略均一に穿けた。長軸方向に一行穴を穿けた後、円筒状ポリマーフィルムを円周方向に15°ずつ回転させ全周上で24列の穴を穿けた。

【0031】

比較例1

ステント本体の外周面にのみポリウレタンポリマーフィルムを被着させた他は実施例1と同様にしてステントを製造した。

【0032】

これらのステントを兔頸動脈に移植し、1ヵ月後に観察を行った。その結果を表1及び図5(a), (b), 図6に示す。

【0033】

図5(a)は比較例1、図5(b)は実施例1を示す。フィルムの外側が旧内膜、内側が新生内膜である。図5から明らかな通り、実施例1((b)図)は比較例1((a)図)に比べて内膜肥厚が薄い。図6に示す通り、比較例1ではステントストラットが血流面に飛び出しているためストラット周囲で血栓形成が起こる。血小板由来増殖因子等が放出され、内膜肥厚が起きやすくなる。これに対

し、実施例 1 では血流面は平滑なフィルムであるため、血栓形成は抑制された。

【0034】

【表 1】

内膜肥厚の比較

	内膜肥厚の厚さ (μm)	新生内膜／旧内膜 面積比(%)
比較例 1	304.6 ($n=7$)	302.9
実施例 1	239.9 ($n=7$)	266.7

【0035】

【発明の効果】

本発明のポリマーフィルムカバーを設けた金属製ステントは、金属による抗血栓作用のような人体組織に与える悪影響を防ぐことができる。特に、ポリマーフィルムをステント本体の内周面及び外周面に被着させてあるので、ステントに優れた生体適合性を与えることができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

ステント本体の斜視図である。

【図 2】

拡張させたステント本体の斜視図である。

【図 3】

ステントの斜視図である。

【図 4】

拡張させたステントの斜視図である。

【図 5】

移植 1 ヶ月後のステントの顕微鏡写真である。

【図 6】

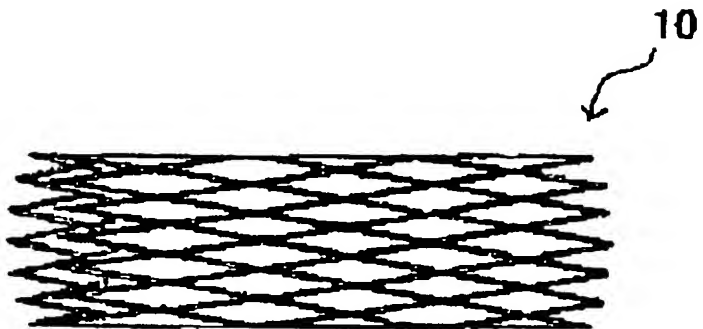
ステントが移植された生体組織の断面の顕微鏡写真である。

【符号の説明】

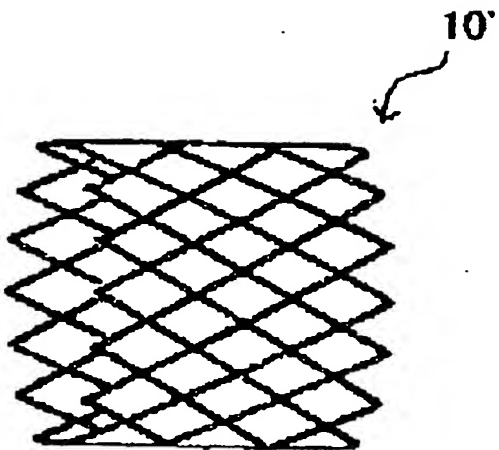
- 1 0 ステント本体
- 1 9 ポリマーフィルム
- 2 0 ステント

【書類名】 図面

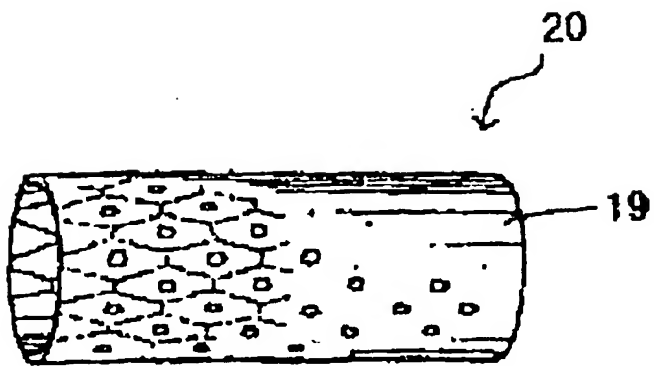
【図 1】



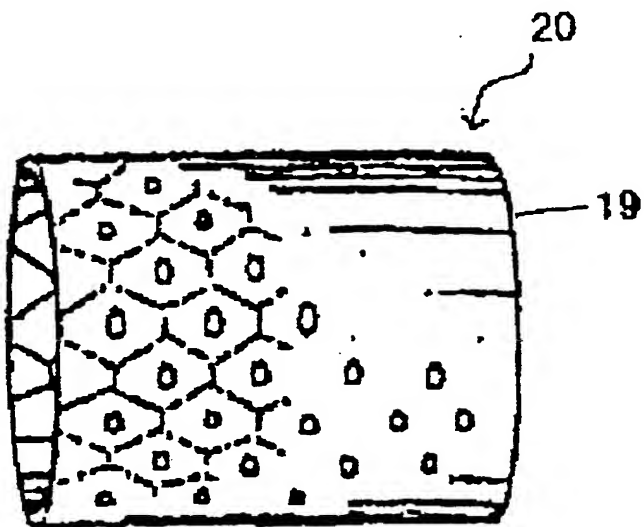
【図 2】



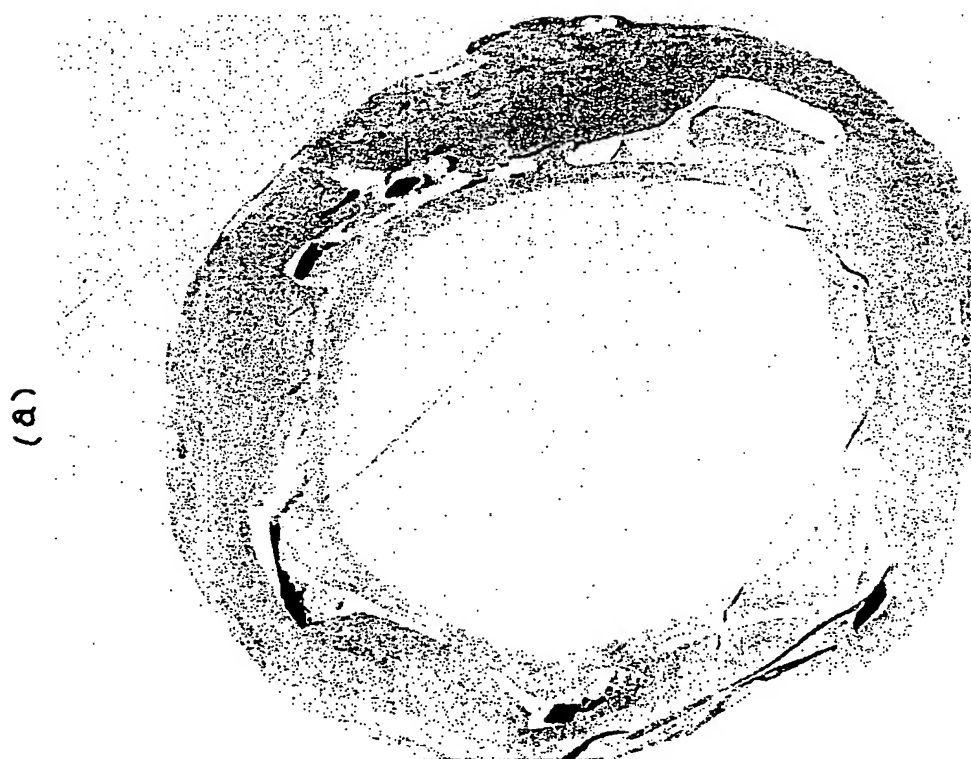
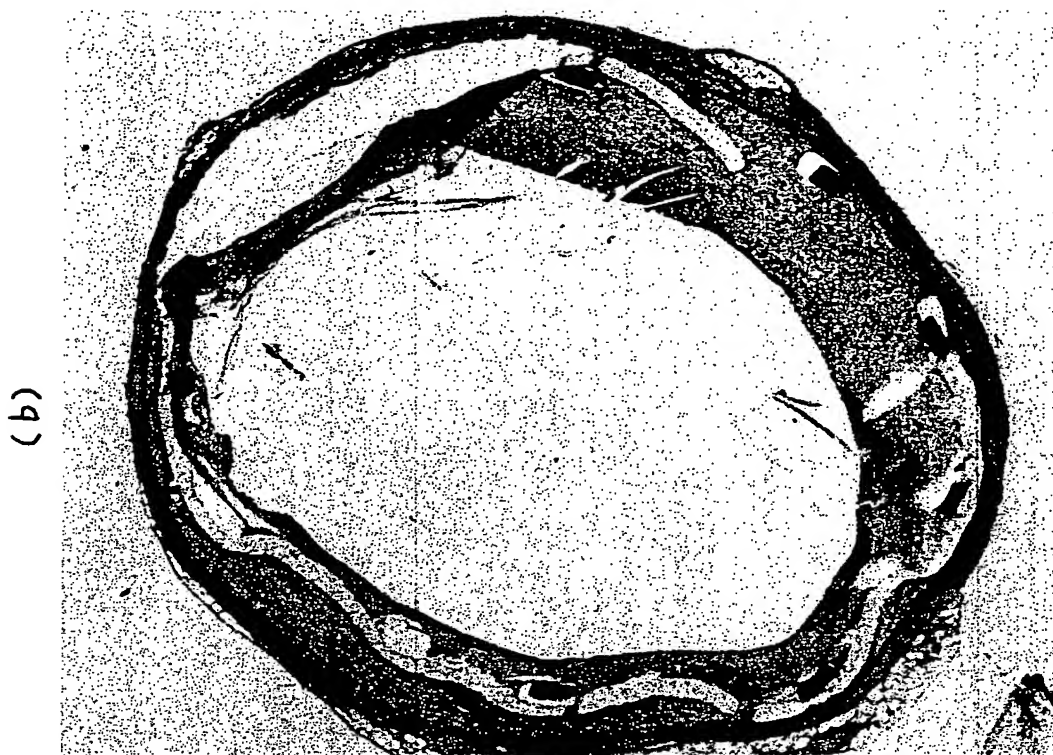
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【図 6】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 金属による抗血栓作用のような人体組織に与える悪影響を防ぐことができ、ステントに優れた生体適合性を与えることができるステントを提供する。

【解決手段】 拡張可能な管状のステント本体 1 0 と、該ステント本体 1 0 の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔が穿孔された柔軟なポリマーフィルム 1 9 とを有するステント 2 0。柔軟性ポリマーフィルムはセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムである。このフィルムが生体内分解性ポリマーによって被覆されてもよい。

【選択図】 図 5

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 2 4 3 8 7 1
受付番号	5 0 2 0 1 2 5 2 8 5 6
書類名	特許願
担当官	工藤 紀行 2 4 0 2
作成日	平成 1 4 年 8 月 2 7 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成 14 年 8 月 23 日
-------	------------------

次頁無

特願 2002-243871

出願人履歴情報

識別番号 [591108880]

1. 変更年月日	1991年 5月24日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号
氏 名	国立循環器病センター総長

特願 2 0 0 2 - 2 4 3 8 7 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 5 2 7 8]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋 1 丁目 1 0 番 1 号

氏 名

株式会社ブリヂストン